



TITLE:

# 虫垂炎の抗生物質に対する影響

AUTHOR(S):

竹中, 晴男

---

CITATION:

竹中, 晴男. 虫垂炎の抗生物質に対する影響. 日本外科宝函 1958, 27(2): 432-456

ISSUE DATE:

1958-03-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/206608>

RIGHT:

# 虫垂炎の抗生物質に対する影響\*

和歌山県有田市立病院外科（指導：和歌山赤十字病院 内藤行雄博士）

竹 中 晴 男

〔原稿受付：昭和32年12月14日〕

## EFFECT OF THE ANTIBIOTICS IN APPENDICITIS.

by

HARUO TAKENAKA

Surgical Section, Municipal Hospital, Arita City, Wakayama Prefecture, Japan.

(Research undertaken under the direction of YUKIO NAITO, M. D., WAKAYAMA Red Cross Hospital.)

This study was undertaken to determine the concentration of penicillin in tissues of the vermiform appendix as well as in serum of patients who were given a pre-operative dose of 300,000 units of penicillin intramuscularly, before appendectomy. It was found that the penicillin can be identified in the serosa, musculature, mucosa and the fluid content of the appendix, but its concentration varies becoming smaller as it reaches the inner cavity tissue layer. While there seems to be no parallel between concentration in the tissue and in the serum, the concentration of the antibiotics was found to be much greater at the site where the inflammatory process is most severe, even in the same appendix.

When instead of penicillin, streptomycin 0.5g was administered intramuscularly and its concentration determined, the serosa, musculature, mucosa and the fluid content invariably contained streptomycin; but, unlike penicillin, the innermost tissue content did not show lesser concentration. There seemed to be uniform concentration throughout the involved tissues, though it tends to be relatively higher in the part where inflammation is most evident, while there was hardly any difference seen in the serum content.

When the tissue materials to be examined had been heated to 100°C. for five minutes in order to inactivate enzymic action, the penicillin concentration in the serosa, musculature, mucosa and the fluid content showed no marked variation; the streptomycin concentration showed no difference whatever, whether heated or not.

The amber coloured fluid which usually exudes from the excised appendiceal tissue was kept in a glass dish at 37°C., when examined for concentration of penicillin or streptomycin and compared to exudate found at the appendiceal site at

（本論文の要旨は、昭和28年5月第8回、昭和29年5月第10回和歌山医学会総会、昭和28年5月第73回、昭和29年6月第75回近畿外科学会、昭和28年7月第1回、昭和29年5月第2回日本化学療法学会、昭和29年10月第16回日本臨床外科医会等において口演報告した。）

the time of operation, there was practically no agreement in the degree of concentration with those of serum or tissue fluid. The explanation of this phenomenon probably is, that occurring in vivo, the antibiotics such as penicillin or streptomycin when parenterally administered would likely invade the inflamed appendiceal tissue and a part may have been eliminated in the intestinal tract. At the same time, a part seemed to have been transported through the tissue to the abdominal cavity, thus assisting in the prevention of the spread of inflammation.

When the inciting micro-organisms which cause acute appendicitis were isolated and cultured, they were found to be mostly of *Bacillus Coli* group (87.8%) and the remainder were *Streptococcus Viridans* and *Micro-cocci*. Minimum concentrations of either penicillin or streptomycin for bacteriostasis of *Bacillus Coli* were determined as 40~60 u/cc for penicillin and 0.30~6.5  $\gamma$ /cc for streptomycin. This penicillin concentration can hardly be obtained by parenteral administration of only 300,000 units. On the contrary, with streptomycin, the concentration demonstrated in the tissues was the bacteriostatic value. Thus, it is reasonable to assume that pre-operative injection of 300,000 units of penicillin for acute appendicitis would be inadequate, while the injection of 0.5g of streptomycin would seem to obtain minimum concentration for bacteriostasis. Since an appendicitis frequently is a mixed infection however, besides taking into consideration other than inciting organisms, the administration of the antibiotics would not be sufficient to obtain satisfactory results.

## 内 容 目 録

## 緒 論

## 第I篇 組織内における抗生物質の態度

## 第1章 家兎虫垂内ペニシリン

## 第1節 血中濃度

## 第2節 組織濃度

## 第2章 人体虫垂組織濃度

## 第1節 ペニシリン

## 第1項 組織全層ペニシリン濃度

## 第2項 虫垂壁各層別濃度

## 第2節 ストレプトマイシン虫垂壁各層別濃度

## 第3節 ペニシリンとストレプトマイシンの混

## 合投与

## 第4節 組織炎症度と移行度

## 第5節 組織内抗生物質の破壊

## 第3章 虫垂濾液

## 第II篇 虫垂内起炎菌

## 第1章 虫垂内細菌の分離及び同定

## 第2章 分離細菌の感受性

## 総 括

## 結 辞

## 参考文献

## 緒 論

虫垂炎は外科領域で最大多数を占める疾患であり、本病に関する研究業績は枚挙に遑ない。化学療法剤の虫垂炎に対する態度に就いての研究では、ペニシリン(Pc)について増田氏<sup>1)</sup>(1950)が大腸菌混合感染の場合、局所に高単位を使用すれば効果を期待出来る事を証明し、白羽、源河<sup>2)</sup>、清水<sup>3)</sup>氏等(1952)はストレプトマイシン(SM)及びPc, SMの両者を、虫垂穿孔による局限性或いは汎発性腹膜炎手術時に用いて有効な事を証明したのは虫垂外科方面に於いて、貴

重な業績である。ひるがえつて、虫垂炎が虫垂に限局している早期、即ち膿瘍形成若しくは穿孔以前に抗生物質を使用する事が有効であるか否かについての検討は殆ど未開拓であると云えよう。

この方面を追究するには、抗生物質の虫垂組織濃度が問題となるが、組織濃度に関しては、1944年 Struble & Bellows<sup>4)</sup>が犬についてPcの臓器内濃度を測定し、本邦でも熊谷氏<sup>5)</sup>(1950)がラットについて、諸臓器濃度を測定して前者の測定値と比較検討して居る。又、小嶋氏等<sup>6)</sup>はモルモットの臓器濃度を時間的経過を追つて測定し、血液中及び臓器内のPc濃度が

Freundrich の収着等温式と同型の函数關係に於いて平衡を保つ事を述べた。

又、斎藤、中山氏<sup>7)</sup>は家兎の血中濃度及び各臓器濃度を測定して居るが、これ等の著者は均しく血中 Pc 濃度を全面的に治療の指標とする事の誤を指摘し、血中濃度は比較的低いに不拘、臓器中の濃度が高い事に興味がある(熊谷)と述べて居る。

以上は非炎症性の正常組織に関するものであるが、更に、佐々木、市橋氏<sup>8)</sup>はマウスの腹腔内感染実験を行つた際の各臓器内 Pc 濃度につき、又、高橋氏<sup>9)</sup>は人体の寒性膿瘍、化膿性関節腔及び熱性膿瘍の Pc 濃度につき、佐藤氏等<sup>10)</sup>は高橋氏と類似の対象について Pc 及び SM について追究した。吉友氏<sup>11)</sup>は実験的家兎炎症巣及び人体肉芽創に就いて研究して居るが、病巣部への透過性は Pc, SM 共個人差が甚だしく(佐藤<sup>10)</sup>)組織が炎症を起す事によつて血液内から病巣への透過滲透が亢進し、急性期に於いて最も著しく、陳旧慢性化するに低下する(高橋)と記載して居る他は、炎症性臓器組織濃度殊に人体のそれについての研究は極めて少い。

先人のこれ等成績より考察すると、炎症虫垂組織に於ける抗生物質は血中濃度から想像されるよりは、予

想外の組織濃度が証明されるかも知れない。

他方、急性虫垂炎の発生機転或いは病機進展機転に關して、従来多くの見解があり、細菌学的研究に関する文献を通覧すると Larvelle(1889), Fränkel(1891)に端を発し、吾国に於いても、茂木<sup>12)</sup>、木本<sup>13)</sup>、張<sup>14)</sup>、佐藤<sup>15)</sup>、山室<sup>16)</sup>、赤倉<sup>17)</sup>等の諸氏は、虫垂内容、膿、虫垂壁、漿膜面における好気性菌、嫌気性菌に亘つて、広く詳細に検査せられた。起炎菌として挙げられて居るものは、各種大腸菌が最も多く、次いで連鎖球菌、諸種嫌気性菌、葡萄球菌、双球菌、腸球菌の如きもので、その多くは二種以上の混合感染である。

これ等起炎菌と称せられる諸種細菌の中で、大腸菌が虫垂炎や、これに続発する急性腹膜炎にも重要な役割を演じ、且 Pc-Nase を産生する<sup>1)</sup>等の点から、虫垂炎を抗生物質で治癒又は制圧する為には少なくとも大腸菌を制圧し得るものでなければならぬとの考えの許に私は細菌スペクトルの異つた Pc と SM 及びその混合型を使用して、炎症性虫垂に於ける組織濃度を追究し、一方分離大腸菌の感受性を測定して、虫垂炎治療に必要な抗生物質量の推定及び抗生物質による虫垂炎治療の限界を知る理論的根拠を確立する目的を以て本研究に着手した。

## 第1篇 組織内に於ける抗生物質の態度

起炎菌の發育を完全に阻止する抗生物質の最少有効濃度を常時血中に維持させようとする投与法は、流液中の起炎菌を対象とするならば合理的であろう。血中濃度は一定組織細胞内又は細胞間隙内の濃度ではないのであるから、臓器組織に生活する細菌に対しては、組織内に於ける抗生物質が如何様にあるかを追求するのが適當である。白羽教授<sup>18)</sup>は Pc の局所応用に関する基礎的吟味を行い、石山博士<sup>19)</sup>が末梢淋巴中の Pc 濃度を追究し、吉友博士<sup>11, 20)</sup>が炎症巣の Pc に就いて検討された研究業績は、この方面への追求の歩みであつた。

私も亦、この考えの許に、虫垂組織濃度の測定を行つた。

### 第1章 家兎虫垂内ペニシリン

私は組織濃度測定に際し家兎を用い Pc<sup>20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 33)</sup>に就いて、血中濃度と組織濃度との關係を追究した。

#### 第1節 血中濃度

##### 実験材料

##### A. 小試験管(8×94mm)及び(6×57mm)程度

の試験管を金属製罐内に納めて滅菌した。

B. 検定用菌液 枯草菌 P. C. I. 株を普通寒天培地に37°C, 5日間培養し、検鏡して充分芽胞の形成された事を確めた後、蒸留水で洗い取り、55~60°C, 30分加熱して栄養型菌を死滅させ、これを鳥潟沈澱計3000廻転30分、2.5度目の菌液に調製して冷暗所に保存した。

C. 培地 培地組成は次の如くである。

##### 1. 1.5%普通寒天培地

カツオエキス	10g
ペプトン(照内)	10g
食塩	5g
寒天	15g
蒸溜水	1000cc

##### 2. ペニシリン被検培地

1.5%普通寒天培地	100cc
2.0%硝酸ソーダ	1.0cc
2.5度目 P. C. I. 菌液	0.1cc

D. 標準ペニシリン 特に常用標準 Pc を用いる事なく、動物実験に於いては、武田製薬又は萬有製薬の

市販 Pc-G カリウムを次に述べる滅菌緩衝液を用いて溶解して、1cc 1 万単位に調製し、必要量を家兎に注射した残りの液から、20u/cc の標準液を作り、倍数稀釈を行つて、11本の標準 Pc 稀釈列を作つた。

緩衝液は pH 7.2 としたものを滅菌して使用した。

E. 被檢血清 家兎耳靜脈より2.0ccを採血し、氷室にしばらく保存した後、遠心沈澱上清を稀釈する事なく、被檢培地に重圈した。

## 実験方法

A. 培養 予め融かして置いた寒天培地を 50~60℃の水槽に入れて同程度の温度に保ち、添加物を加えて、培地成分が均等になる様に充分攪拌し、気泡を生じない様に注意しつつ滅菌試験管に分注し、寒天柱を 40mm 位となる様にする。これを金属製罐内に納めて、氷室に保存する。そのうち任意の数本に Pc を重層し、阻止帯を形成して検定に耐え得る事を確かめて置く。10 日間は使用する事が出来た。

この被検培地注入試験管に標準 Pc の各種濃度溶液及び被検液の約0.2~0.4cc宛を2~3本に重層し、氷室に24時間放置した後、37℃恒温槽で16時間培養した。この時に試験管の温度を均一にさせるために、全試験管を恒温槽の中央に置く様に注意した。

B. 読み取り 枯草菌 P. C. I. 株の発育環のうち、発育前線までの長さを 0.1mm まで正確に読み取り、白輪の前線は用いない。

C. 力価計算 半対数方眼紙を用いる方法によつた。  
実験成績

体重2kg 前後の成熟家兔に1kg 当り 2万単位を筋注、静注、経口投与した時の血中濃度の推移は第1, 2, 3表及び第1図の通りである。

即ち第1図に示される如く、経口投与では被検濃度が低きに過ぎ、静脈注射による時は、濃度は高くとも急激なる濃度の低下を示す。

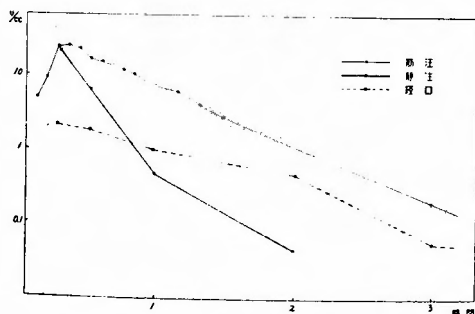


図1 血中ペニシリン濃度曲線(家兎)

筋注は臨床上最も一般的に行われて居り、且その血中濃度も初期に上昇し後下降し、濃度の持続も経口投与に比較して遜色がないので、本実験を行うに当つては、筋注によるのが最も良いと考えた。

## 第2節 組織濃度

組織内の抗生物質の濃度を測定するには、組織が同種類の細胞の集まりのみでなく、細胞間物質（基質）がこれに加わっているため、その中に含まれる流血と、その流血中の抗生物質を除外しなければ、厳密な意味での組織濃度とは言い難い。併し実際問題としてパルプ板に吸収された組織液や、組織液剤中に含まれる微量の血液量を測定する事は不可能に近いので、私の追求した組織濃度では、組織内血液成分に含まれる抗生物質は除外していない。

組織濃度を測定した先人<sup>2,3,15,6,7,8,9,10</sup>)は、等しく組織乳液を作つて生物学的測定法を

表 1 家兔筋注射時血中濃度  $2 \times 10^4 \text{u/kg}$

分		5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'	45'	50'	60'	70'	80'	90'	120'	180'	240'
'家见番号	No. 2		11.0	13.0	15.2	14.5	13.0	11.3	9.2	7.8	6.3	4.2						
	No. 4	5.0	8.2	13.0	20.5	18.0	15.5	13.4	13.5	13.5	13.6	9.2	5.8	3.7				
	No. 7						7.4	7.0	6.6	6.2	5.8	5.3	5.2	3.5	2.2	1.2	0.19	
	No. 13			48.0	41.0	38.0	34.0	30.0	26.0	23.0	18.0	11.0	7.6	5.2	3.6	1.1	0.2	0.37
	$\Sigma \frac{1}{n}$	5.0	9.6	24.67	26.57	23.5	17.48	15.43	13.83	12.63	10.93	7.43	6.2	4.13	2.9	1.15	0.20	0.37

太字體：實測值，細字體：推定值，

表 2 家 兎 静 注 時 血 中 濃 度 2×10<sup>4</sup>u/kg

分 家兎番号	15'	30'	60'	120'	180'	240'
No. 12	37.0	10.0	0.60	0.044	0	0
No. 15	9.3	3.2	0.77	0.042	0	0
$\frac{\sum}{n}$	23.63	6.6	0.685	0.043	0	0

表 3 家 兎 経 口 投 与 時 血 中 濃 度 2×10<sup>4</sup>u/kg

分 家兎番号	15'	30'	60'	120'	180'	240'
No. 9		5.24	1.93	1.26	0.17	0.12
No. 11	0.077	0.051	0.045	0.038	0.	0.
No. 16	4.2	0.195	0.085	0.11	0.	0.
$\frac{\sum}{n}$	2.138	1.829	1.030	0.469	0.056	0.040

表 4

家兎：No. 26, 体重：2.0kg, 注射量：2×10<sup>4</sup>u/kg, 切除時間（注射後）：10分

	組 織	緩 衝 液	稀 釈 倍 数	
虫 垂	4.7 g	13.1 cc	3.8	
虫 垂 間 膜	0.055 g	0.33 cc	7.0	
虫 垂 内 容 血 清	稀 釈 せ ず			
標 準 Pc u/cc	20.0	5.0	1.25	0.3125
阻止帯実測値 (mm)	21.6	17.6	15.2	10.9
	20.5	18.6	14.1	11.0
平 均 値 (mm)	21.05	18.1	14.65	10.95
	血 清	虫 垂	虫 垂 間 膜	内 容
阻止帯実測値 (mm)	22.2	15.2	13.3	10.9
	22.1	15.2	13.1	10.9
阻止帯平均値(mm)	22.15	15.2	13.2	10.9
Pc 濃 度	33.0	1.56	0.73	0.30
組 織 濃 度	(33.0)	5.93	5.11	0.30

行っているが、吉友氏<sup>11,20)</sup>は バルブ板に 組織液を吸着させて、直接に測定する方法を考案した。

これ等には各々長所、短所があり、実験目的によっては何れでも応用出来る事もあるが、何れか一方を用いなければ出来ない場合があるので、目的に応じて、

適宜都合の良い方法を使用した。

実験 I

実験材料 第1章と同じ

実験方法 2～3の例を示すと、第1,5,6表の如く、毎kg 2万単位筋注家兎の虫垂を所定時間に切除し、

表 5

家兔：No. 17, 体重：2.4kg, 注射量： $2 \times 10^4$ u/kg, 切除時間（注射後）：40分

	組 織	緩 衝 液	稀 釈 倍 数	
虫 垂	8.8 g	4.4 cc	1.5	
虫 垂 間 膜	0.2 g	0.6 cc	4.0	
虫 垂 内 容 血 清	稀 釈 せ ず			
標 準 Pc u/cc	20.0	10.0	5.0	2.5
阻 止 帯 実 測 値 (mm)	14.8	13.6	12.5	11.6
	14.5	13.5	12.5	11.6
平 均 値 (mm)	14.65	13.55	12.5	11.6
	血 清	虫 垂	虫 垂 間 膜	内 容
阻 止 帯 実 測 値 (mm)	14.9	13.8	10.4	11.8
	14.9	14.1	10.4	11.5
阻 止 帯 平 均 値 (mm)	14.9	13.95	10.4	11.65
Pc 濃 度	24.0	12.5	1.23	2.62
組 織 濃 度	(24.0)	18.75	4.92	(2.62)

表 6

家兔：No. 28, 体重：2.4kg, 注射量： $2 \times 10^4$ u/kg, 切除時間（注射後）：60分

	組 織	緩 衝 液	稀 釈 倍 数	
虫 垂	1.0 g	3.0 cc	4.0	
虫 垂 間 膜	0.155g	0.73 cc	5.7	
虫 垂 内 容 血 清	稀 釈 せ ず			
標 準 Pc u/cc	20.0	5.0	1.25	0.3125
阻 止 帯 実 測 値 (mm)	21.6	17.6	15.2	10.9
	20.5	18.6	14.1	11.0
平 均 値 (mm)	21.05	18.1	14.65	10.95
	血 清	虫 垂	虫 垂 間 膜	内 容
阻 止 帯 実 測 値 (mm)	19.0	10.0	13.0	10.6
	18.5	9.7	13.0	10.6
阻 止 帯 平 均 値 (mm)	18.75	9.85	13.0	10.6
Pc 濃 度	6.8	0.22	0.68	0.28
組 織 濃 度	(6.8)	0.88	3.87	(0.28)

表 7

家兎番号	体 重 kg	切除時間 分	稀 釈 倍 数		血清濃度	虫垂濃度	腸間膜濃度	虫垂内容濃度
			虫 垂	腸間膜				
22	2.18	6	1.5	4.0	6.0	0.021	0.068	0
26	2.0	10	3.8	7.0	33.0	5.93	5.11	0.30
20	1.8	20	2.0	10.0	16.7	1.78		0.34
29	1.6	20	4.0	13.8	16.4	2.08		0.32
23	2.5	30	1.5	6.25	10.04	1.85	6.0	0.36
17	2.4	40	1.5	4.0	24.0	18.75	4.92	2.62
21	2.0	40	2.0	5.0	40.05	20.2	8.80	0.031
27	1.8	40	4.0	7.0	16.4	16.4	3.78	0.35
18	1.83	60	2.0	3.0	46.2	11.4		2.30
24	4.8	60	1.5	5.1	2.0	0.43	0.46	
28	2.4	60	4.0	5.7	6.8	0.88	3.87	0.28
19	1.7	80	2.1	2.0	9.8	5.1		2.43
25	5.6	80	1.5	5.0	5.9	0.63	0.425	

同時に2cc採血して血清を分離する。切除した虫垂は直ちに縦軸を切開して虫垂組織と液性内容とに分けた。内容に固形物がある場合には之を遠心して上清を採つた。切除虫垂及び虫垂間膜は全層を組織細切片として、pH 7.2の滅菌緩衝液を加えてホモナイザーでエムルジョンとし、数時間氷室内で浸出した後、3000回30分、遠沈した上清と標準PCの形成する阻止帯を比較してPc濃度を測定し、その組織のエムルジョン作製時に要した緩衝液による稀釈倍数を乗じて組織濃度を求めた。

実験成績

第7表に示す如く、6分から80分に亘る間について行つた13匹の成績は

1. 筋肉内に注射されたPcは速かに血清のみならず、虫垂、虫垂内容及び虫垂腸間膜に達するものの如くである。
2. 健常家兎虫垂の組織濃度は血清濃度に及ばない。
3. 組織濃度は、注射後40分をピークとし、その時の血清濃度に対する比を求めると50%から100%近くを検出し得た。
4. 虫垂内容に就いては、組織濃度と比較すれば著しく少いが、しかし相当量を検出し得た。
5. 組織濃度も血清濃度と同様個体差が甚だしい。

実際面では測定値の個体差による変動が激しい（前記5）為、組織濃度は血清濃度に並行的に増減するものと仮想して、第7表の血清濃度を第1表の平均値に

表 8 表7の各組織濃度の補正值

切除時間(分)	血清濃度	補正血清濃度	補正虫垂濃度	補正腸間膜濃度	補正内容濃度
6	6.0	6.0	0.021	0.068	0
10	33.0	9.6	1.73	1.48	0.087
20	16.7	26.6	2.83		0.54
20	16.4	〃	3.39		0.52
30	10.04	17.5	3.22	10.45	0.63
40	24.0	13.8	10.78	2.83	1.51
40	40.05	〃	6.97	3.03	0.011
40	16.4	〃	13.8	3.20	0.30
60	46.2	7.4	1.83		0.37
60	2.0	〃	1.59	1.70	
60	6.8	〃	0.96	4.21	0.32
80	9.8	4.13	2.35		1.13
80	5.9	〃	0.44	0.30	

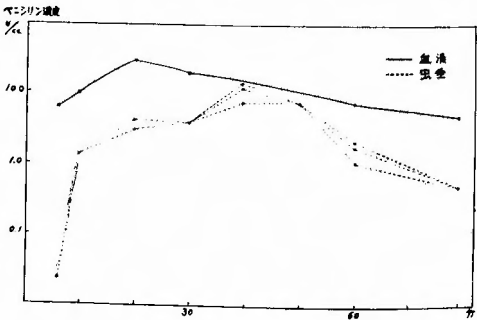


図 2 血中虫垂ペニシリン濃度曲線



換算し、虫垂、虫垂腸間膜、虫垂内容の濃度を第8表の如く補正して、グラフに表わして見ると第2図の如くなり、血清濃度と組織濃度の関係が良く伺い得られる。

## 実験 II

実験 I は、市販10~20万単位結晶ペニシリンGカリウムを投与し、その残りを稀釈して標準にした。ところが臨床例では、水性結晶プロカイン・ペニシリンGを用いたため、注射残量の稀釈による標準を取る事が出来ない。そこで常用標準Pc-Gナトリウムを標準にした。これ以後の実験においては、標準は総て常用標準Pc-G Naに拠った。従つて家兎でも標準Pcの変更に由る実験Iと同一実験を繰返す必要を生じた。

## 実験方法

A. 25u/cc より倍数稀釈を行つた一列の常用標準Pcの形成する阻止帯の長さを測定した。

B. 体重2kg 前後の家兎2匹に、毎kg 2万単位の水溶性結晶プロカインPc-Gを筋注した際の血中濃度を測定した。

C. 更に4匹の家兎に同じ割合で筋注した後、第1匹は15分及び30分、第2匹は30分及び45分、第3匹は45分、60分、第4匹は2時間及び3時間目に、同一虫垂を各2回に分割して切除した。虫垂の2回分割切除

は、初め虫垂の中央を2ヵ所で結紮し、この結紮系の中央から先端を切除して腹壁を閉じ、次いで所定時間に残半分を切除した。実験Iでは任意の組織重量を採取したが（これは菲薄な家兎虫垂腸間膜の定量の為であるが）稀釈倍数がまちまちになつて誤差が大きくなる危険が増大する為、今実験では所要組織を0.5g採り細切組織片と、pH 7.2の滅菌緩衝液とをホモナイザーで泥状とし、稀釈倍数を5倍になる如く統一した。又各切除時の血清濃度を求めた。従つて虫垂間膜及び虫垂内容の測定は省略した。定量方法は第1章と同じ枯草菌による重層法である。

## 実験成績

A. 標準Pcの形成する阻止帯は、第9表の如くであつた。

表9 常用標準Pc阻止帯測定値

試験管番号	1	3	5	7	9
Pc濃度u/cc	25	6.25	1.56	0.39	0.097
阻止帯測定値 (mm)	15.5	12.5	10.5	8.0	5.0
	14.4	12.5	10.5	8.0	6.0
	14.0	12.4	10.5	8.0	5.8
平均値	14.6	12.5	10.5	8.0	5.6

表10 家兎血清濃度測定値

家兎No.	切除時間(分)	15'	30'	60'	120'	180'
No. 31	阻止帯測定値 (mm)	12.8	13.8	12.3	9.0	6.7
		12.6	13.6	12.4	9.3	7.0
		12.7	13.7	12.5	9.6	7.0
	阻止帯平均値(mm)	12.7	13.7	12.4	9.3	6.9
No. 32	阻止帯測定値 (mm)	13.2	13.9	12.4	10.0	9.0
		13.7	14.2	12.3	10.0	9.0
		13.3	14.3	12.5	10.0	9.0
	阻止帯平均値(mm)	13.4	14.13	12.4	10.0	9.0
血清Pc濃度	家兎No.					
		No. 31	7.2	14.0	6.0	0.80
		No. 32	13.4	17.3	6.0	1.26
	平均血清Pc濃度	10.3	15.7	6.0	1.03	0.41

表 11 家 兎 血 清 及 び 組 織 濃 度

家 兎 番 号		33		34		35		36	
切 除 時 間		15'	30'	30'	45'	45'	60'	120'	180'
血 清	阻 止 帯 (mm)	12.8	11.5	11.7	11.7	12.7	12.7	12.2	10.0
		12.8	11.5	11.7	13.0	12.8	12.7	12.2	10.0
		13.2	11.5	11.6	11.8	13.0	12.3	12.2	10.0
	平 均 値	12.93	11.5	11.67	12.83	12.83	12.57	12.2	10.0
	Pc 濃 度	8.4	3.35	3.8	7.9	7.9	6.6	5.3	1.26
虫 垂 組 織	阻 止 帯 (mm)	9.0	9.2	9.3	9.0	8.8	7.2	7.2	5.8
		8.8	9.0	9.4	8.9	8.2	7.6	7.0	6.0
		8.9	9.2	9.0	9.0	8.8	7.4	7.4	6.1
	平 均 値	8.9	9.13	9.23	8.96	8.6	7.4	7.2	6.0
	Pc 濃 度	0.61	0.71	0.75	0.64	0.51	0.24	0.205	0.095
	組 織 濃 度	3.05	3.55	3.75	3.20	2.55	1.20	1.025	0.475

表12 家兎血清及び虫垂組織濃度補正值

切除時間 (分)	血清濃度	補正 血清濃度	虫垂濃度	補正 虫垂濃度
15	8.4	10.3	3.05	3.74
30	3.35	15.7	3.55	16.64
30	3.8	15.7	3.75	15.49
45	7.9	9.8	3.20	3.97
45	7.9	9.8	2.55	3.16
60	6.6	6.0	1.20	1.09
120	5.3	1.03	1.025	0.20
180	1.26	0.41	0.475	0.15

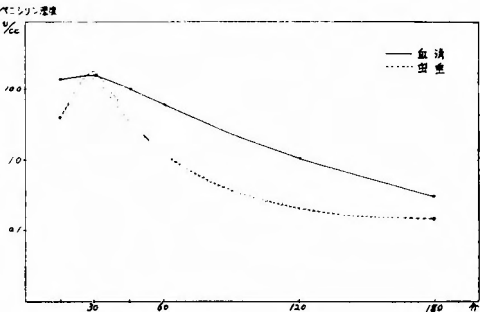


図 3 血中虫垂ペニシリン濃度曲線

B. 毎kg 2 万単位筋注を行った際の血清濃度は、第10表に示す如くで、第1節の実験（第1表）で得られたと同じく30分がピークであった。

C 4匹の家兎に就いて、2回に分割して切除した時の血清及び組織濃度は、第11表に示す如くで、第2

節の実験Ⅰと略同様な成績が得られた。この際も実験Ⅰと同様に、個体差による測定値変動を少なくする試みとして実測血清濃度を、第10表に示した血清濃度の平均値に補正し、組織濃度は血清濃度の増減に比例して増減するものと仮想して換算すると、表12の如くなり、これをグラフに取ると第3図の如くなり、第2図より整った形が得られた。これは組織稀釈倍数を統一した為とも考えられる。

小 括

以上を要するに、家兎実験で炎症のない虫垂においては、虫垂内容に大腸菌の如き Pc 非感受性菌は別として、Pc 感受性菌に対しては有効価以上の濃度が認められる。その組織濃度は筋注後30～40分頃に最高に達し、血清濃度に近いか又はこれを越える程度に検出される。

虫垂内腔は虫垂組織濃度に比し極めて僅かしか検出されない。それには次の2つを追求することにより原因が明らかになる。即ち

(1) 虫垂の漿膜層、筋層、粘膜層の Pc 濃度を別々に検する。

(2) 虫垂内腔には、ペニシリナーゼが存在して、虫垂内腔に移行した Pc を破壊しないであろうか。

ここで、(1)は実際問題として家兎の薄い虫垂壁を三層に分離して測定する事は非常に困難な事であり、私が追求したいのは、临床上に於いて如何なる推移を示すかと云う事であるので、この疑問及びペニシリナーゼの問題は、次章の臨床例に於いて詳細に追求した。

尚、ペニシリナーゼに関連して、ストレプトマイシ

ンに対する実験も必然的に行わなければならないが、  
前述の追求事項1,2と同じく、第2章において、直接人体によつて追求した。

第2章 人体虫垂の組織濃度

第1節 ペニシリン

第1項 組織全層ペニシリン濃度

実験材料

小試験管、菌液、培地、被検血清は第1章に記載したと同じ。力価検定用の標準Pcは、常用標準Pc-Gナトリウムを用いた。

実験方法

手術を行う前に、老若男女を問わず、臨床上に行われていると同じく、30万単位の水性結晶プロカインPc-Gを筋注する。型の如く虫垂手術を行い、虫垂間膜を結紮する時に時静脈より採血して恒温槽に納め、切除した虫垂は滅菌シャーレに納め37℃に保ち手術終了後、虫垂全層と虫垂間膜を切り取つて細切して3.0gとし、これに滅菌緩衡液3.0ccを加えてホモナイザーにより泥状とし、暫く氷室に保存し、血清と共に被検培地で重層法によつて検定した。組織の都合で3.0g切除不能の時は1.0gの虫垂と4.0ccの緩衡液を用いた。又虫垂内容は固形物あるものは遠心上清を取つた。実験方法の1例を示すと第13表の如くである。本実験は主として15分から60分迄を追求し、1例に1日後の測定を試みた。

実験成績

其の成績は、第14表の如くである。

- 1. 筋注されたPcは速かに虫垂に達し、且虫垂内腔へも移行する。
- 2. 組織濃度は、注射後25～60分附近で最高に達する。
- 3. 約半数において組織濃度は、血清濃度を越えた。1例では組織濃度が血清濃度の129%にも達した。血清濃度と組織濃度の時間的關係は明かにしえなかつた。
- 4. Pcの濃度は血清のみならず組織に於いても、同様に相当の個体差を認める。

以上の1,2,4の各項は動物実験と一致するが、第3項は一致していない。動物実験に於いて虫垂組織へ移行したPcの最高濃度は血中濃度の76～102%であつたが、人体の炎症性虫垂に於いては、更に組織濃度が血清濃度を超過する現象を示す。これは動物実験と人体臨床例との相違かも知れぬが熊谷<sup>9)</sup>、高橋<sup>9)</sup>、佐藤<sup>10)</sup>、吉友<sup>11)</sup>氏等の指摘した如く、炎症巣へのPc透過性が亢進している事を示すものである。

我々の場合にはPcの透過性はカタル性虫垂炎では肉眼的炎症の強弱には関係がなかつた。

全層組織濃度の検索に次いで、虫垂の漿膜、筋層、粘膜層、内容などの濃度の測定が必要であるが、乳液による定量は非常に困難で微量定量には不完全であるのみならず、測定迄の労力と時間の浪費が莫大である。

表 13  
患者名：今井、10才、男、急性虫垂炎、注射量：Pc 30万単位、切除時間（注射後）：35分

	組 織		緩 衝 液		稀 釈 倍 数			
虫 垂	3.0	g	3.0	cc	2.0			
虫 垂 間 膜	3.0	g	3.0	cc	2.0			
標 準 Pc u/cc	20.0		10.0		5.0		2.5	
阻止帶測定値 (mm)	12.6		11.2		10.0		8.8	
	12.7		11.5		10.1		8.7	
阻止帶平均值 (mm)	12.65		11.35		10.05		8.75	
	血 清		虫 垂		虫 垂 間 膜		虫 垂 内 容	
阻止帶測定値 (mm)	12.6	12.2	11.4	11.2	10.8	11.0	11.2	11.2
	12.0	12.1	11.6	11.6	10.9	10.5		
阻止帶平均值 (mm)	12.2		11.45		10.8		11.2	
Pc 濃 度	15.5		10.05		7.8		8.7	
組 織 濃 度	15.5		20.1		15.6		8.7	

表 14 Pc 組 織 濃 度 (重 層 法)

	切 除 時 間 (分)	稀 釈 倍 数		血清濃度	虫垂濃度	虫垂間膜濃度	虫垂内容濃度	備 考
		虫 垂	虫垂間膜					
1 島 津, 30才, 早	15	5	5	1.20	1.90	0.90		急性カタル性虫垂炎
2 東, 16才, 合	20	5	5	0.73	0.05	0.13		〃
3 谷 口, 19才, 早	20	5	5	1.25	0.80	0.65		〃
4 榎 本, 20才, 合	25	5	5	2.20	12.25	30.50		〃
5 西 村, 27才, 合	25	5	5	0.39	0.16	0.28		〃
6 万 谷, 21才, 早	28	3	3	1.75	4.60	5.70		〃
7 千 田, 27才, 合	30	5	5	2.12	0.48	0.87		〃
8 柏 木, 29才, 早	31	5	5	0.48	0.20	0.25		〃
9 山 名, 46才, 合	31	5	5	0.82	0.10	0.26		〃
10 今 井, 10才, 早	35	2	2	15.50	20.10	15.60	8.70	〃
11 亀 谷, 50才, 合	35	5	5	1.25	0.13	0.25		〃
12 梅 本, 13才, 早	35	5	5	4.98	17.00	6.25		〃
13 神 谷, 44才, 合	46	5	5	0.82	0.45	1.60		〃
14 富 山, 35才, 早	50	2	2	11.00	10.40	9.20	0.41	〃
15 江 川, 51才, 合	60	5	5	0.90	5.65	1.80		〃
16 久 保, 72才, 合	26時間	5	5	0.00	0.87	0.90		〃

この欠点を補つてくれるのが吉友氏パルプ板重層法<sup>11,20)</sup>である。

## 第2項 虫垂壁各層別濃度

### 実験材料

#### A. 培 地

肉エキス 5.0g, ペプトン 10.0g, 食塩5.0g, 寒天 15.0g, 蒸溜水 1000cc, pH 7.0よりなる普通寒天培地。

#### B. 検定用菌液

前節と同じもの。

#### C. 検定用パルプ板

人絹パルプを打抜器で直径0.6cmの円型にくり抜き、予め乾熱滅菌を施した後、被検液をこれに吸収させる。なおこの実験では体重50kg前後の患者について行つた。

### 実験方法

被検材料は第1項と同じく切除された虫垂を漿膜、筋層、粘膜層に分け、別に虫垂内容及び血清を検定用パルプ板に吸収させ、直径0.6cmの小試験管底に置き100°C、5分間加熱した上に、48~50°Cに保つた寒天培地100ccに対して、2%硝酸ソーダ溶液1cc、2.5度目枯草菌P.C.I株菌液0.1ccを加えたものを注いで重層させ、恒温槽内に16~24時間、37.0°Cに保ち、上向性発育阻止帯を読む。本実験の大要は、第15表の通りで

ある。

### 力価計算法

半対数方眼紙を用いる方法によつた。

### 実験成績

第16表の通りである。相当な個人差が見られるが、

1. 虫垂内腔への移行が明瞭に証明され、その濃度は少くとも5時間30分以内においては、最高0.35u/cc、最底0.05u/ccであり、可なりの濃度を示した。

2. 血清濃度と組織濃度との平衡関係は全然認められない。

次に表16を半対数点グラフにとり、大体の曲線と求めると

3. 虫垂組織を漿膜層、筋層、粘膜層、虫垂内容と分けて測定した際、各濃度は時間の経過と共に上昇し、又漸次低下し、なだらかな曲線になる(図4参照)。又漿膜層より内腔に行くに従つて濃度を減じ、時間を経過しても此の関係は不変である。

4. 組織濃度相互間の交叉は認められないが、血清濃度と比較すると、漿膜層から筋層までは血清濃度より高くなり、血清濃度と交叉するが、粘膜層及び内腔では血清濃度より高くない(血清濃度と一部組織濃度との交叉)。

以上の結果から、漿膜層、筋層、粘膜層、内容と外側程Pc濃度が高く既に血清濃度が低下した後も、

表 15  
杉田, 22才, 早, 急性虫垂炎例, (注射後15分切除)

標準 Pc u/cc	0.78	0.39	0.19	0.097	0.048
阻止帯測定値 (mm)	8.8	6.7	4.6	3.2	1.0
	8.7	6.8	5.0	2.8	1.0
	8.6	7.0	4.8	3.0	1.0
阻止帯平均値 (mm)	8.7	6.8	4.8	3.0	1.0

被検組織	漿膜	筋層	粘膜	内容	血清
阻止帯測定値 (mm)	5.5	5.6	1.0	4.2	4.6
	5.7	5.8	1.2	4.3	4.7
	5.6	4.7	1.1	4.1	4.4
阻止帯平均値 (mm)	5.6	5.37	1.1	4.2	4.56
組織濃度	0.25	0.23	0.05	0.15	0.17

表 16 Pc 組織濃度 (パルプ板重層法)

	年令及び性	切除時間	漿膜	筋層	粘膜	内容	血清	備考
1 杉田	22, 早	15分	0.25	0.23	0.05	0.05	0.17	急性カタル性虫垂炎
2 南村	16, 早	25〃	0.13	0.13	0.10	0.10	1.80	〃
3 中西	25, 早	30〃	0.15	0.05	0.04	0.07	1.95	〃
4 酒井	45, 合	30〃	0.99	0.61	0.69	0.08	0.82	〃
5 塩路	23, 早	35〃	1.85	0.65	0.50	0.09	0.90	〃
6 鈴木	48, 合	40〃	2.10	0.61	0.30	0.05	1.00	〃
7 御前	20, 早	45〃	0.15	0.19	0.10	0.10	1.95	〃
8 青木	22, 早	55〃	1.80	0.65	0.70	0.35	0.80	〃
9 森本	25, 合	60〃	2.10	0.94	0.11	0.08	1.07	〃
10 松田	24, 合	5時30分	16.20	10.03	0.48	0.10	0.45	〃

なお漿膜筋層が高濃度を維持することは、炎症を外層に向つて拡大させまいとする生体に好都合な自然機転であつて、最も低濃度である内容に於いても、Pc感受性菌には制圧的に作用しうると考えられる濃度が証明された。

それでは、何故内容に至る程 Pc 濃度が低いか、恐らくはペニシラーゼを産生する大腸菌の存在のためであらう。ペニシリンナーゼについては後に実験成績を述べる。

第2節 ストレプトマイシン虫垂壁各層別測定

Pc において、全層の組織滲出液を重層する方法では、大体の傾向を知るだけであつて、組織内抗生物質の動態の微細な点を、論ずるには不充分で、此の爲にはパルプ板重層法が簡単に優れている事を知つた。そ

れで SM においては此の方法のみによる事にした。

実験材料

SM 検定用標準液、市販硫酸ジヒドロ・ストレプトマイシン (明治) 1本を力価 1g と看なし、前記緩衡液で 2000mcg 力価の原液を作り、氷室内に保存して原液とし、検定の都度 200~500 mcg より倍数稀釈の系列を製作して標準とした。

その他の材料、総て第1節と同じである。

実験方法

硫酸ジヒドロ・ストレプトマイシン 0.5g を体重 50kg 前後のもので年令、性別の差なく投与した後、Pc で述べたと同じ方法で、虫垂及び血清を取り、パルプ板に吸収させて各層別に定量した。本実験は視診上カタル性で、大体同じ炎症程度と見なされる症例について

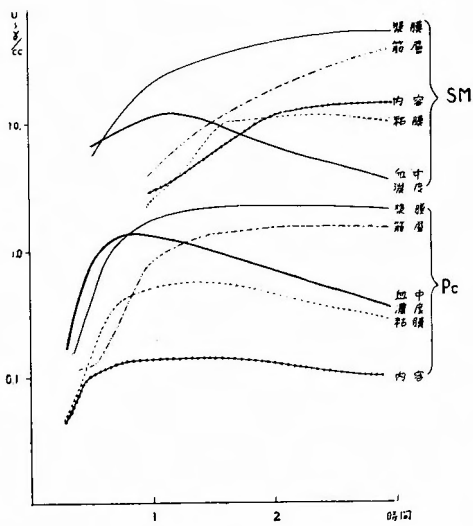


図4 Pc,SM 濃度

行つた。

実験成績

虫垂各層及び内容から SM を検出した成績は、第17表及び図4の如くであつた。

これを Pc の場合の組織濃度と比較すると、血清濃度と組織濃度の平衡関係が認められないと云う点では両者共通であるが、両抗生物質の組織濃度には著明な相違が見出される。即ち

1. 組織内移行の遅延；Pc は注射後15分ですでに全層に認められたが、SM に於いては35分たつても漿膜層にのみ認められて、筋層、粘膜、内腔には枯草菌の刺戟発育帯を認める程度、定量不能であり、此の部

に認められる様になるまでに55分を要した。即ち漿膜迄は速かに達するが、内腔まで達するには約1時間を要し、虫垂内腔 SM の移行が著るしく遅延している。

2. 虫垂内腔への多量移行；Pc に於いては漿膜層から内腔に至るに従つて漸次濃度を減じ、この関係が最後まで保たれるが、SM においては漿膜、筋層及び粘膜に略々同濃度に証明され、即ち Pc と違つて時間が経過すれば内腔にも多量の SM が移行してくる。

3. 組織濃度と血清濃度との完全交叉；Pc においては漿膜、筋層のみの部分交叉を呈したが、SM に於いては各層共に血清濃度を越えて、全部の濃度が血清濃度と交叉している。

そこで Pc では粘膜や内腔に僅かしか検出されず、逆に SM では粘膜や内腔に多量に証明されることは両薬剤の生物学的透過性の差異にもとづくかも知れぬが、その他にペニシリンの影響によるのではないかという疑問（前節の終）が益々強くなる。

第3節 ペニシリンとストレプトマイシンの混合投与

Pc 及び SM の使用が盛になると共に、これ等薬剤の併用される機会が多いばかりでなく、この混合製剤マイシリンも発売されている位である。

本節に於いては、Pc 30万単位、SM 0.5g を混合投与する事にした。この合併投与の際の分別定量法<sup>29,30,31,32</sup>は浦屋氏法<sup>32</sup>によつた。

ペニシリンの定量

実験材料

A. 定量用培地

i 酵母浸出液加寒天培地、普通寒天培地に酵母

表 17 SM 組織濃度（パルプ板重層法） 単位 mcg/cc

	年令及び性	切除時間	漿 膜	筋 層	粘 膜	内 容	血 清	備 考
1 福 田	17, 合	30分	2.8	+	+	+	7.3	急性カタル性虫垂炎
2 箕 島	19, 合	30〃	7.8	+	+	+	7.1	〃
3 今 村	30, 合	35〃	15.6	+	+	+	8.8	〃
4 尾 藤	23, 合	55〃	21.0	4.0	18.0	2.3	10.0	〃
5 木 下	43, 合	60〃	23.7	6.2	20.3	2.4	11.0	〃
6 松 尾	22, 合	90〃	28.0	5.2	12.5	5.0	7.6	〃
7 中 本	20, 合	90〃	29.2	4.6	12.0	10.0	6.4	〃
8 栗 山	27, 合	90〃	38.0	20.0	20.7	15.0	7.8	〃
9 森 本	25, 早	120〃	45.0	16.7	17.9	12.0	5.6	〃
10 神 保	20, 早	180〃	41.3	40.2	13.1	8.9	4.0	〃

表中+は検定用枯草菌 P. C. I. 株の刺戟発育帯を認めるだけで定量不能な SM 濃度

- エキスを10%の割に添加。  
ii 2%硝酸ソーダ溶液, 1%の割に添加。  
iii SM 耐性枯草菌芽胞浮遊液, 1%の割に添加す。耐性菌は1系列の種々の濃度のSMを含む普通寒天斜面に継代培養し, 37°C. 3日間培養して, 次代の系列に植え継ぎ, 第5代600mcg/ccのものをを用いた。浮遊液は前記P. C. I株と同様で氷室に保存する。

B 標準ペニシリン, 前記。

実験方法

第1, 2, 3章と同様パルプ板重層法を行った。

ストレプトマイシンの定量

実験材料

- i 枯草菌 P.C.I 株芽胞浮遊液  
ii 寒天培地  
iii 2%硝酸ソーダ  
iv 標準ストレプトマイシン等の諸材料は前節と同様で, 異なるものは  
v ペニシリン分解酵素 (八洲化学製) を500u/ccの割に加える。

実験方法

前章と同じ。

実験成績

Pc 30万単位及びSM 0.5gを投与した成績は第18表の通りで, 本章第1, 2節のPc及びSM単独投与の場合の各々と本質的な差異を認めず, 浦屋氏<sup>32)</sup>記載の如く, 合併投与時の組織濃度と血清濃度の推移は各単独投与のそれと大差はない。

第4節 組織炎症度と移行度

以上3節に於て, 大炎症度の近似したカタル性虫垂炎の組織濃度測定値を述べたが, 更に組織の炎症度と抗生物質の移行度を追求すべく, 先づ炎症のないものを選ぶため, 非虫垂炎で手術の際術野の関係で虫垂切除可能な他の疾患として非炎症性婦人科疾患々者の虫垂に就いて行つた実験成績は, 表19の如くであり, 前3節のカタル性虫垂炎の組織濃度と比較すると, 大体同一な傾向を示し尙群間の差異は明確でない。これは家兎実験の血清及び組織濃度 (第1章) に於て見られたと同じく個体差が甚だしい為めであろう。よつて同一個体についてこの間の模様を追求する必要を生ず

表 18 Pc,SM 合併投与時組織濃度

		漿 膜	筋 層	粘 膜	内 容	血 清
30分 山 田, 早	Pc u/cc	0.203	0.243	0.135	0.09	2.0
	SM γ/cc	2.95	+	+	+	7.0
1時間 尾 藤, 占	Pc u/cc	2.1	0.75	0.52	0.18	0.63
	SM γ/cc	4.6	3.08	4.5	2.4	10.5
4時間 田 中, 早	Pc u/cc	10.8	8.2	0.60	0.2	0.6
	SM γ/cc	48.0	90.8	120.0	60.0	1.0

表19 正常虫垂組織濃度 (パルプ板重層法Pc u/cc, SM γ/cc)

		年 令 及 び 性	測 定 時 間	漿 膜	筋 層	粘 膜	内 容	血 清	備 考
Pc	1 崎 山	36, 早	30分	1.05	0.65	0.60	0.03	0.81	卵巣囊腫
	2 田 中	30, 早	30〃	2.25	1.50	0.68	0.057	5.40	〃
	3 溝 端	47, 早	45〃	2.34	1.89	1.0	1.16	6.60	子宮頸部癌
	4 川 島	27, 早	60〃	1.36	1.50	1.36	1.15	3.05	卵巣囊腫
	5 酒 井	30, 早	120〃	0.285	0.025	0.015	0.010	0.43	〃
SM	1 亀 川	25, 早	30分	4.6	+	+	+	7.1	〃
	2 谷 岡	39, 早	60〃	5.1	2.55	2.5	1.6	11.60	子宮筋腫
	3 松 本	27, 早	80〃	25.0	6.63	5.15	5.0	5.05	卵巣囊腫
	4 中 西	38, 早	90〃	8.2	4.3	3.2	+	2.0	子宮筋腫
	5 中 野	23, 早	180〃	50.0	18.6	9.70	9.70	9.40	卵巣囊腫

表 20 同一虫垂内の比較的健康部と炎症巣の組織濃度

		漿 膜	筋 層	粘 膜	内 容	血 清
Pc 30分 酒 井 45才, ㇿ	比較的健康部	0.99	0.61	0.69	0.05	0.82
	炎 症 巣	2.1	0.65	0.86	0.08	
Pc 45分 御 前 20才, 早	比較的健康部	0.105	0.054	0.048	0.07	1.95
	炎 症 巣	0.159	0.19	0.10	0.10	
SM 55分 尾 藤 23才, ㇿ	比較的健康部	7.6	2.55	2.5	1.6	10.0
	炎 症 巣	21.0	4.0	3.2	2.3	
SM 90分 松 本 20才, ㇿ	比較的健康部	1.75	2.0	8.13	+	2.4
	炎 症 巣	11.6	4.6	32.0	1.0	

(PC : U/cc, SM : ㇿ/cc)

る。

切除された虫垂を見ると、その部位によつて虫垂組織の炎症程度が異つており、炎症の最も強い処と、比較的正常と看做される部を取つて、各層の組織濃度を測定した成績は、第20表の通りであつた。

即ち Pc に於いても SM に於いても、炎症の強い場所により多く移行している事が理解された。併し吉友博士<sup>11)</sup>は家兎足背部の実験的急性炎症巣に於ける Pc が「炎症が強すぎて膿瘍化したり、組織が壊死に陥ると、却つて Pc の移行が悪くなり、局所には殆ど Pc を認め難い状態にまで至る」と記載されているが、私の以上の臨床例に於いては斯かる傾向を認め難いので、此の点を更に追究すべく次の実験を試みた。

実験方法

表 21

田中 ㇿ美, Pc 注射後 1 時間

A : 強 炎 症, A' : 弱 炎 症

	虫垂組織	虫垂内容	血清濃度
A	0.347	0.015	1.05
A'	0.032	0.015	1.05

御 ㇿ 房 ㇿ, SM 注射後 1 時間

B : 強 炎 症, B' : 弱 炎 症

	虫垂組織	虫垂内容	血清濃度
B	123.8	250	9.7
B'	66.0	126	9.7

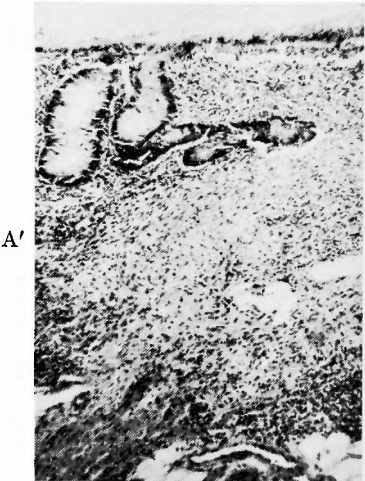
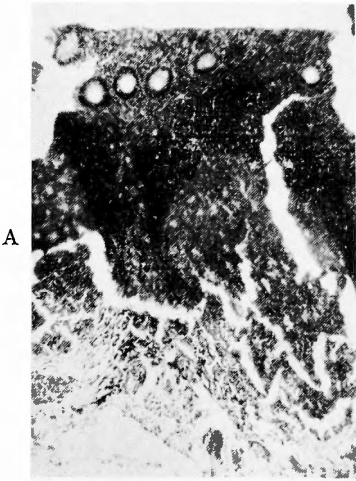
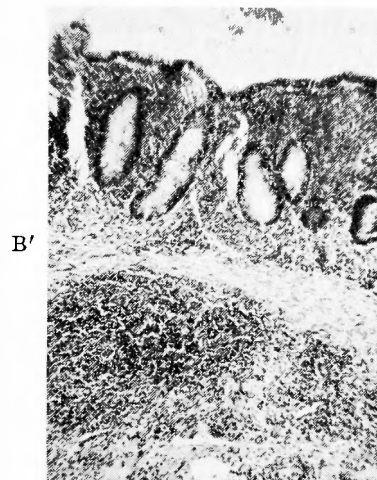
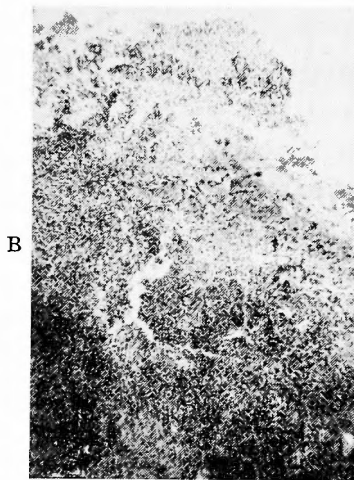




表 22 Pc 破 壊 実 験

	漿 膜			筋 層			粘 膜		
時 間 (分)	0'	30'	60'	0'	30'	60'	0'	30'	60'
阻止帯測定値 (mm)	7.2	6.8	6.2	6.3	6.1	5.6	6.0	5.0	3.1
	6.8	6.8	6.4	6.5	5.9	5.6	6.8	5.2	3.1
阻止帯平均値	7.0	6.8	6.3	6.4	6.0	5.6	6.4	5.1	3.1
Pc 濃 度	0.380	0.340	0.265	0.275	0.225	0.185	0.275	0.14	0.046
減 少 率 (%)		10.5	30.2		18.1	32.7		49.0	83.2



可及的重症な膿瘍形成又は穿孔性虫垂炎患者を選び、第1,2節の成績から、注射後1時間前後に、組織濃度と血清濃度の交叉が見られる事が知られているので、1時間前後に虫垂を切除し、その切除虫垂の比較的健康部と壊死部の組織切片を作製すると共に、採取切片附近の組織濃度及び血清濃度を測定した。

#### 実験成績

##### 第21表及び写真

第1例：田中○美，16才，♂。急性虫垂穿孔性腹膜炎，白血球 14,000，体温 37.5°C.，組織像（写真AA' 参照）は炎症の強いAには粘膜下層まで白血球浸潤が見られる。組織濃度は第22表に示す通りで、明らかに炎症の強い方がより移行度が高い。

第2例：御○房○，60才，♂。穿孔性腹膜炎，白血球 20,000，体温 37.9°C.，切除虫垂は肉眼的には壊死所見を示し、組織像（写真BB'）Bには粘膜は認められず、全層の破壊による無構造化と強度の出血と白血球浸潤が認められる。

炎症の強い穿孔部Bと、炎症のやゝ軽度な部分B'の組織濃度は第21表に示す通りである。

以上の実験成績から Pc, SM 共に炎症巣に多く移行する事が明らかで、炎症が強すぎる為に移行障害を来す様な現象は、虫垂に於いては証明されなかつた。

黄<sup>35)</sup>は腹腔内有窓合成樹脂球挿入による炎症巣の実験で炎症の部位（皮下及び腹腔内）により、移行の難易遅速のある事を認めているが、同じ腹腔内でも、遊離腹腔と腸管、更に同じ腸管内に於いても、その各層により、移行の難易遅速があり、又炎症の強弱、炎症経過なども、抗生物質移行を左右する因子となりうるものである。

#### 第5節 組織内抗生物質の破壊

Pc と SM の組織濃度を測定すると、Pc が虫垂の内腔側へは少量しか検出されないのに対して、SM は多量に検出される。組織濃度を比較すると（図4 参照）、Pc は漿膜、筋層だけが血清値を越え、粘膜は最下位であり漿膜、筋層、粘膜の濃度関係は、時間の推移に無関係に不変である。然るに SM では、注射直後は漿膜層が最高値を示すが、時間を経過すると、漿膜、筋層、粘膜は血清濃度を凌駕して来て各組織は略々同濃

度となる。之れはSMのみが内方に達し、Pcが粘膜層及び内腔に達しないという薬力学的作用の相違ではなくPcが粘膜層にもSM同様に達するが、破壊せられるためであろうという見地から、次の実験を行った。

#### 実験 I

##### 実験方法

Pc組織濃度測定に用いた中口〇子, 21才, 早, 急性虫垂穿孔性腹膜炎患者虫垂の健康部の各層を0.2g採り, 緩衝液1.0ccを加えて組織エムルジョンを作製し, 10u/ccの標準Pc液0.2ccを添加し, 直ちにパルプ板に吸収させ, 組織液は39°C. 恒温槽に入れ30分及び60分後に各々パルプ板に吸収させて, その形成する阻止帯から濃度を求める。被検パルプ板の入った試験管は吉友氏の記載の通り, 100°C., 5分間加熱滅菌し, 酵素作用がある場合にも, その働きをなくするようにした。

##### 実験成績

第22表及び第5図(左)に示す通りである。

即ちPcは30分, 60分と時間の経過と共に減少し, その程度は粘膜, 筋層, 漿膜の順に強くなっているのを認めた。

##### 実験 II

実験IはPc注射後の組織について行つたものであり, 且SMについて行っていないので, 術前に抗生物質其の他の化学療法剤の使用されていない2症例(国中〇子, 20才, 早 及び 溝〇俊〇, 22才, 早, 何れも急性虫垂炎)を選び, 漿膜, 筋層, 粘膜の各0.5gを採つて, 緩衝液5.0ccを加えて乳液を製作し, この各々を2.0ccづゝ各2本の試験管に分注して2組の組織液を作り, 1組にはPc標準液, 他の1組にはSM標準液を添加した後, 更にこれを1.0ccづゝ別の試験管に取つて2群に分け, 1群は実験Iと同様に30分及び60分の2回における濃度を測定し, 他の1群は対照として先づ加熱して酵素作用を止めた後, 30分及び60分目の抗生物質濃度を測定して, その変化を追求した。

##### 実験成績

その成績は, 第23表の如くであるがPcにおいては実験Iと同様に時間の経過に従つて濃度の減少があり, 粘膜, 筋層, 漿膜の順に減少の程度が強い。

この現象は100°C. 30分加熱して酵素作用をなくした場合にはみられない。又SMでは加熱しなくても, 加熱しても時間の経過による濃度の増減はみられない。これを図に示したのが第5図, 右側である。

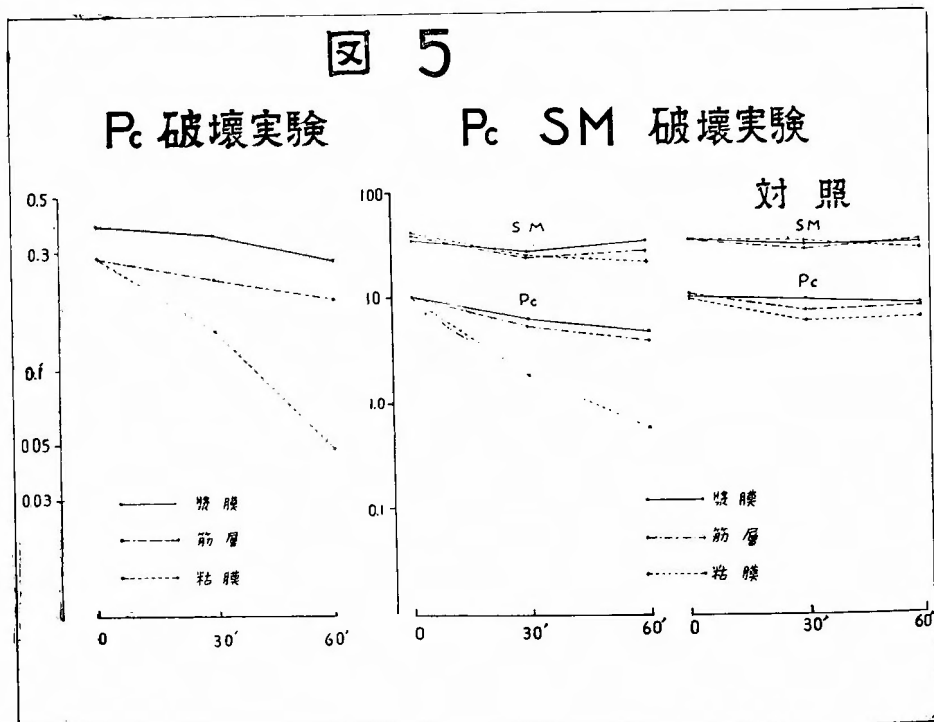




表 24 虫 垂 濾 液 中 濃 度

	表16, 18 における 症例 No.		注射後切 除 時 間	シャーレ内 保存時間	濾液濃度	血清濃度	移行率 (濾液 血清)
Pc	1	杉 田, 22, 早	15分	25分	0.32	0.17	1.88
	4	酒 井, 45, 合	30〃	20〃	1.05	0.82	1.28
	7	御 前, 20, 早	45〃	30〃	3.05	1.95	1.56
	10	松 田, 24, 合	330〃	45〃	10.0	0.45	22.22
SM	1	福 田, 17, 合	30〃	10〃	6.4	7.3	0.87
	3	今 村, 30, 合	35〃	50〃	700.0	4.8	145.83
	4	尾 藤, 23, 合	55〃	35〃	7.0	10.0	0.7
	8	栗 山, 27, 合	90〃	30〃	200.0	5.8	34.48
	9	森 本, 25, 早	120〃	25〃	180.0	9.6	18.75
	10	神 保, 10, 早	180〃	50〃	250.0	14.3	17.48

表 25 濾液浸出液と組織濃度

	Pc u/cc	SM γ/cc	切除時間 (分)	濾 液	浸出液	血 清	漿 膜	筋 層	粘 膜	内 容
Pc	1 酒井, 30, 早,	カタル性 虫垂炎	120	0.176	0.77	0.44	0.29	0.025	0.015	0.010
	2 西端, 30, 合,	〃	60	5.90	1.05	0.572	0.572	0.265	0.130	0.038
SM	3 成川, 20, 早,	〃	60	7.25	3.9	6.6	6.6	1.9	1.0	1.1
	4 松本, 27, 早,	〃	80	4.2	2.7	5.05	25.0	6.63	5.15	5.0
	5 藤井, 22, 早,	〃	90	7.2	1.6	2.7	1.5	2.5	2.9	1.3
Pc	6 児島, 16, 早, 出血性虫垂炎		40	12.0	×	5.4	4.2	1.5	0.57	0.57
	7 田中, 57, 合, カタル性虫垂炎		40	0.13	×	10.5	17.0	0.23	0.038	
	8 中山, 19, 合,	〃	60	0.87	×	0.31	0.40	0.22	0.11	0.038
	9 登日, 19, 合,	〃	60	0.42	×	0.33	0.11	0.063	0.033	0.036
	10 中西, 36, 合,	〃	70	0.31	×	0.16	0.089	0.043	0.11	0.043
SM	11 宮井, 16, 早,	〃	60	36.0	×	48.0	34.0	200.0	32.0	14.0
	12 奥村, 11, 合, 穿孔性虫垂炎		60	18.0	×	12.5	28.1	38.3	9.37	1.8
	13 御前, 18, 早,	〃	60	150.0	×	10.1	21.5	140.0	210.0	250.0

抗菌価を測定する。測定方法は前述の通りである。

#### 実験成績並に考按

その成績は、第25表の如くであつて、症例6以下は浸出液の濃度が測定されておらないが、参考の為に併記した。

本表及び第24表を見ると、濾液は血清濃度に比例せず、注射後の経過時間にも必ずしも平行しない。腹腔内浸出液との相関々係は明らかに為し得なかつた。又炎症の強い部分の濾液が高濃度である事は組織濃度と同様である(表26参照)。

要するに、この濾液は抗生物質量からみると血清でもなく、組織液でもなく、又浸出液でもない。虫垂に

炎症があれば、生体内でも濾出は行われるだろうが、その際かなり高い濃度の抗生物質が炎症組織外に排除されるものである。

白羽教授は、血行から腹腔内浸出液中へ移行出来るPcは、血清濃度の10~15%、SM 0.5g 筋注時 1.3~10.0γ/ccと述べており、本実験ではPcは血清濃度の175~184%、SM 0.5g 筋注時 1.6~3.90γ/ccであり、SMは大体一致するがPcはかなり高濃度であり一致しない様にも見えるが、これは注射から測定する迄の時間により、相当ひらきを生じうる為と考えられる。

本章及び前章の結果から、生体に筋注された抗生物質は、一旦血中に吸収されて各組織に達し、流血中より

表 26 炎症度と濾液の関係

		炎症度	濾液	組織濃度	内 容	血 清
Pc	田 中, 16, ♂, 急性虫垂炎	強い処	1.54	0.347	0.015	1.05
		弱い処	1.13	0.032	0.015	
SM	御 前, 60, ♂, 虫垂穿孔性腹膜炎	強い処	155.0	123.8	250.0	9.7
		弱い処	150.0	66.0	126.0	
	奥 村, 15, ♂, 虫垂穿孔性腹膜炎	強い処	18.0	29.66	2.1	12.5
		弱い処	9.0	20.83	1.5	

肝腎を経て排泄される一方、腹腔内腸管漿膜下血管より多量の抗生物質が腸管腔内へ排泄されると共に一部は漿膜を通り腹腔内へも浸出する。

而して、切除された腸管では、血液淋巴液の還流路を失い、生体内よりも多量の濾出液が得られる筈である。

それ故、切除直後組織液濾出のない時期の各組織に

於ける抗生物質は、前実験で検出された値より更に高濃度であり、余の測定値にはその間の誤差を伴つて居ると考えられる。

$$(\text{組織濃度}) = (\text{測定濃度}) + (\alpha - \beta)$$

但し、 $\alpha$  = 濾液濃度

$\beta$  = 被破壊濃度

## 第 2 篇 虫 垂 内 起 炎 菌

Larvelle (1889), Fränkel (1891) 以来、虫垂内容、組織内及び漿膜面に就いて、好気性菌、嫌気性菌に亘つて、広く詳細に検索せられ、起炎菌の分類に関しては幾多の業績がある。余は剔出虫垂内細菌を、臨床検査室で行い得る簡単な培地と手技で分離し、その抗生物質に対する感受性を追求した。但し嫌気性培養は行わず、好気性培養法のみについて行い、分類に当つても、熱抵抗試験、胆汁抵抗試験、エスクリーン分解試験等は行なかつた。

### 第 1 章 虫垂内細菌の分類及び同定

虫垂全長に亘り、内壁の変化、内容物の所在に注意しつつ、虫垂間膜附着部反対側で切開した後、粘膜面の粘液乃至虫垂内容を好気性に培養し、同時に材料の直接塗抹標本を作り、単染色及びグラム染色を行い、分離培養の参考にした。

#### 実験方法

#### 分離培養

3%普通寒天培地、血液寒天培地及び遠藤寒天培地を併用した。

#### 確認培養

1) 集落の性状、各種培地における集落の大きさ、形状、色調、光沢、湿潤度、粘稠度、嗅気及び溶血環乃至集落周縁の変色状況等を仔細に観察した。

2) 染色は総てグラム染色を施し、芽胞染色、莢膜

染色、鞭毛染色は必要に応じて行つた。

3) 分離菌は、総て葡萄糖加ブイオンに18~24時間培養を行つたものについて、濁濁の状況、菌形態及び配列の状況、運動の有無、及びその遅速等を観察した。連鎖球菌、葡萄球菌、肺炎双球菌、四連鎖菌などはこれだけで決定した。

4) 球菌類は血液寒天(家兎)に培養し、葡萄球菌は溶血性と色素産生を観察した。

5) グラム陰性菌は Russel 半流動培地、Kligler 培地、ウレアーゼ試験、Imvic system 及び Barsiekow 培地、牛乳培地、ゲラチン培地を用い、大腸菌属並びに、類似菌属、変形菌属、アルカリ糞便菌等を判定した。

#### 実験材料

本実験に使用した培地の組成は、次の如くである。

#### 1) ペプトン水

ペプトン	10.0g
食 塩	5.0g
常 水	1000.0cc

#### 2) ブイオン

肉エキス	10.0g
ペプトン	10.0g
食 塩	1.5g
常 水	1000.0cc

#### 3) 普通寒天

ブイヨン	1000.0cc
寒 天	30.0g
4) 葡萄糖ブイヨン	
ブイヨン	100.0cc
葡 萄 糖	1.0g
5) 血液寒天	
普通寒天培地	20.0cc
脱線維素家兎血液	1.0cc
6) 遠藤寒天	
3%普通寒天培地	1000.0cc
純 乳 糖	15.0g
フグシン・アルコール飽和溶液	1.5cc
10%亜硫酸ソーダ水溶液	適 量
7) Russell 半流動培地	
0.5%普通寒天培地	1000.0cc
乳 糖	10.0g
葡 萄 糖	1.0g
0.2% B. T. B.	20.0cc
8) Kligler 培地	
2%普通寒天培地	1000.0cc
葡 萄 糖	1.0g
硫酸第一鉄 ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ )	0.2g
無水亜硫酸ソーダ ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ )	0.4g
チオ硫酸ソーダ ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ )	0.08g
0.2% P. R. 液	20.0cc
9) 尿素培地	
第Ⅰ液	
ペプトン	1.0g
食 塩	5.0g
$\text{KH}_2\text{PO}_4$	2.0g
葡 萄 糖	1.0g
寒 天	20.0g
常 水	1000.0cc
0.2% P. R.	5.0cc

## 第Ⅱ液

20%尿素水溶液を Seitz 濾過滅菌 第Ⅰ液 溶解  
4.5cc, 第Ⅱ液 0.5cc 無菌的注加半斜面とする。

- 10) Imvic System
- a) インドル反応
- ペプトン水 100.0cc
- トリプトファン 0.01
- b) メチル赤反応 (試薬)
- メチル赤 0.1g
- 純アルコール 300.0cc

蒸 溜 水	500.0cc
c) Voges-Proskauer 反応 (試薬)	
10%苛性加里	
d) クエン酸ソーダ培地	
$(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$	1.5g
$\text{K}_2\text{HPO}_4$	1.0g
クエン酸ソーダ	2.5g
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0.2g
蒸 溜 水	1000.0cc
11) Barsiekow 培地	
ペプトン水	100.0cc
各 種 糖	0.5g
0.2% B. T. B.	1.2cc
12) 牛乳培地	
新鮮な牛乳をそのまゝ分注, 間歇滅菌.	
13) ゲラチン培地	
精製ゲラチン	30.0g
ブイヨン	100.0cc
14) Coagulase Test	
クエン酸ソーダで凝固を防いだ	
家兎血漿	20.0cc
ブイヨン	80.0cc
以上の割に混じたもの 0.5cc に対しブイ ヨン培養液 0.5cc の割に混合し 37°C. 水浴.	
15) 葡萄糖乳糖寒天培地	
3%普通寒天	100.0cc
糖	1.0g
0.2% B. T. B.	2.0cc

## 実験成績

分離大腸菌族中11株の菌種決定の為の諸培養成績は  
第27表の如くであつた。次章の抗生物質の感受性も、  
この11株について実験を行つた。

急性虫垂炎患者41例に就いて、虫垂内細菌を分離培  
養した成績は、第28表、の如くで 87.8%迄は大腸菌族  
であり、此の成績は、先人のそれと大差ないと云い得  
る。

分離細菌の例数及び%の総計が、41例及び100%を  
越えるのは、同一虫垂内から2種以上が分離された為  
に生じたものである。此の場合、多くは大腸菌族と球  
菌類であり、其の際の臨床症状は重症な者が多い。

## 第2章 分離細菌の感受性

第1章で実験を行つた分離細菌の中で、抗生物質治  
療に対し、最も抵抗すると考えられる大腸菌に就い

表 27 分離細菌の生物学的性状

被分離患者名	遠藤	溶血	グラム染色	運動性	乳糖寒天	ブドウ糖寒天	乳糖 （グリセロール） 水素	ウレアーゼ	Imvic 系				Barsiekow 培地				牛乳	ゼラチン液化	決定菌種
									インドール	M・R	V・P	クエン酸	ブドウ糖	乳糖	蔗糖	ソルチット	澱粉		
森	+	-	-	+	+	⊕	+ / ⊕	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	大腸菌
梅本	+	-	-	+	+	⊕	+ / ⊕	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	コニス
寺田	+	-	-	+	+	+	+ / +	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	〃
永井	+	-	-	+	⊕	⊕	⊕ / ⊕	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	〃
吉山	+	-	-	+	⊕	+	⊕ / ⊕	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	大腸菌
西村	-	-	-	+	±	+	+ / ⊕	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	コニス
大西	±	-	-	+	±	⊕	± / ⊕	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	〃
佐津	-	-	-	+	-	-	- / -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	大腸菌
内海	-	-	-	+	-	-	- / -	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	〃
宮井	-	-	-	+	-	-	- / -	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	〃
榎本	-	-	-	+	-	⊕	- / ⊕	+	±	+	+	±	+	-	+	+	-	+	変型菌

表 28 虫垂内容から分離した細菌

分離者名 検出細菌の分類	竹 中		赤 倉		岡 崎	
	例 数	%	例 数	%	例 数	%
各種大腸菌	36	87.8	259	85.4	61	72
アルカリ性糞便菌			54	17.8	5	6
サルモネラ属			0		0	
エベルテラ属			5	1.7	2	2.4
変形菌	1		6	2.0		
緑膿菌			10	3.3	9	11
その他の好気性菌	0		7	2.3		
球菌類	12	29.3	93	30.7	47	55
培養陰性	2					

て、試験管内で、Pc, SM に対する感受性を検した。

余は本実験に当つては、稀釈液体培地による方法を用いずに、一次元拡散法による寒天重層法<sup>23)</sup>を用いた。

#### 実験材料

##### A. 小試験管

第1篇, 第1章, 第1節, 参照

##### B. 培 地

1.5%普通寒天培地 100.0cc

2%硝酸ソーダ 1.0cc

菌 液 2.0cc

##### C. 菌 液

分離した被検菌のブイヨン 24時間培養液を 100 倍に稀釈したものを、2.0cc/100cc の割に加えた。

##### D. 標準ペニシリン

武田薬品工業株式会社より提供を受けた、結晶ペニシリン G カリウム塩, 1571u/mg (K. 27. 2.21. 835) を用いた。

##### E. 標準ストレプトマイシン

表 29 分離細菌のPeに対する阻止帯測定値

測定値の平均値	250 u/cc	500 u/cc	1000 u/cc	発育阻止最少濃度
大 西 株	7.5 (mm)	9.7 (mm)	11.3 (mm)	42.5 u/cc
森 //	7.0 //	8.75 //	10.35 //	40.0 //
梅 本 //	6.9 //	9.15 //	10.95 //	45.0 //
佐 津 //	6.0 //	8.0 //	10.0 //	57.5 //
吉 山 //	5.5 //	7.5 //	9.25 //	60.0 //
内 海 //	8.0 //	10.0 //	12.0 //	42.0 //
寺 田 //	7.05 //	9.0 //	10.8 //	45.0 //
西 村 //	6.5 //	8.55 //	10.5 //	55.0 //
永 井 //	6.5 //	9.0 //	11.1 //	60.0 //
宮 井 //	5.9 //	8.0 //	9.35 //	40.0 //
榎 本 //	6.0 //	8.0 //	9.75 //	40.0 //

表30 分離細菌のSMに対する阻止帯測定値

測定値の平均値	25 γ/cc	50 γ/cc	100 γ/cc	発育阻止最少濃度
大 西 株	7.30	8.40	9.40	1.57
森 //	7.35	8.80	10.00	2.50
梅 本 //	10.00	11.20	12.25	0.80
佐 津 //	9.60	10.45	11.25	0.31
吉 山 //	5.05	7.25	8.90	6.50
内 海 //	8.25	9.10	9.90	0.56
寺 田 //	7.55	8.60	9.55	1.24
西 村 //	6.35	7.80	9.10	3.40
永 井 //	6.25	8.05	9.55	4.50
宮 井 //	7.60	8.30	8.90	0.31
榎 本 //	5.30	7.00	8.45	0.50

市販 SM を用いた。

実験方法

川上氏<sup>23)</sup>の重層法による最少有効濃度測定の実験式\* を利用し、被検菌の最少有効濃度に対して、充分なる3〜4段階濃度の標準液を作製して、同一濃度について2〜3本づゝ重層し、阻止帯の平均値yを求め、半対数グラフにより、重層抗生物質濃度Cの対数をX軸にとり、Y軸にy<sup>2</sup>とり、この点を結ぶ線とX軸との交点Cの値の1/2を最少有効濃度とする。

実験成績及び考按

その成績は、第29, 30表、及び第6図に示す如くで、

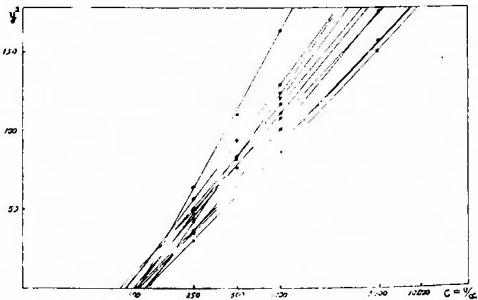


図6 最少阻止濃度測定グラフ

\*  $1 - \frac{K}{C} = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \int_0^y e^{-\frac{t^2}{2}} dt$   $2C \gg K$  ならば  $\log C - \log 2K = \frac{2}{\pi f^2} y^2$ 。但し C : 被検抗生物質濃度, K : 試験菌に対する最少有効濃度, f : 一定条件下では一定恒数,  $f = \sqrt{2Dr}$ , D : 拡散係数, r : 菌接種より増殖開始までの時間, y : 阻止帯長 X軸 =  $\log C$ 。Y軸 =  $y^2$ を取れば直線関係が成立し,  $y^2 = 0$ の点では  $\log C = \log 2K$



発育阻止最少濃度は、Pc 40~60u/cc, SM 0.31~6.5γ/cc である。即ち、虫垂起炎菌の大腸菌発育を抑圧するに必要な最少有効濃度である。前篇の成績を見ると、30万単位 of Pc を筋注した時、組織において、何れもこの発育阻止最少濃度に達したものはない。起炎菌が大腸菌族である際の虫垂炎には、30万単位 Pc の筋注は何ら効果がないことになる。唯、組織内 Pc 破壊現象の強い粘膜層に於いても、0.05u/cc 以上が証明せられるので、混合感染時の Pc 感受性菌に対しては有効であろうと想像される。虫垂組織内に Pc を発育阻止最少有効濃度以上に出現させるためには如何程の Pc を投与したらよいか、又投与方法はどうか、という問題は更に検索を要するが一般虫垂炎では炎症が強くなれば、Pc 破壊力も増す事であろうから、仲々困難を伴うものと考えられる。

これに反して、SM では発育阻止濃度以上のものが検出されるのであるから、明らかに有効と考えなければならぬ。

特に、Pc と SM を併用投与する事は、合理的であると云わなければならない。

虫垂炎の病因は細菌だけではなく、他の因子があるのであるから、抗生物質の投与のみで、総てが解決するものでない事は勿論である。

## 総 括

抗生物質の虫垂炎治療に対する可能性を追究する目的で、Pc, SM 及びその混合投与について、虫垂組織内濃度の測定を行う一方、虫垂内細菌を分離し、此れ等起炎菌中特に大腸菌族に注目し、虫垂内大腸菌11株の Pc 及び SM 感受性を測定して次の所見を得た。

1. 本実験では、抗生物質 (Pc) の投与は、血中濃度の推移及び持続時間の点で、筋注が最高濃度がえられ又持続時間も長い。

2. 健常家兎に毎 kg 2 万単位筋注した Pc は血清濃度も組織濃度も個体差が大ではあるが、速に虫垂組織に達し、30~40分でピークを形成する。その濃度を血清濃度と比較すると、血清の 76~102% に達する。同時に虫垂間膜、虫垂内容にも検出せられ、これら濃度は、感受性菌群に対しては有効量以上と考えられる。

3. 人体の炎症性虫垂を組織乳剤による重層法により測定すれば、Pc 30万単位筋注により、最高時 20u/cc 血清の 129.6% を検出した。一般に家兎より高い値を示し、炎症巣への Pc 透過性は亢進して居るが、カ

タル性炎症の程度では肉眼的炎症の強弱には関係がない。

4. パルプ板重層法によると、Pc 30万単位筋注後 5 時間 30 分以内に於て、虫垂粘膜に 0.05~0.70u/cc を証明し、内容にも 0.05~0.35u/cc の高濃度を示した。漿膜、筋層、粘膜、虫垂内容の各々を見ると、時間の経過と共に上昇し、後に下降するが、漿膜層より内腔に行くに従つて濃度を減じ、時間を経過しても此の関係が不変である。

5. パルプ法により SM 0.5g を筋注すると血清濃度と組織濃度の平行関係が認められない点は Pc と同様であるが、35分以内では筋層以下の内腔組織内への移行が遅延し、後には内腔側に著明に高い値を示す様になる。Pc では漿膜、筋層のみが血清濃度を越えるが、SM では、虫垂壁各層及び内容共に血清濃度を越える。

6. Pc 及び SM の合併投与時の各々の血清及び組織濃度の推移は各単独投与時と大差がない。

7. Pc, SM 共に炎症巣に多く移行し、炎症が強すぎて移行障害を來す様な現象は、虫垂に於ては証明されなかつた。

8. Pc が漿膜、筋層、粘膜と内腔にゆくに從つて濃度を減じるに反して、SM は内腔側にも高濃度が得られるのは両薬剤の薬力学的差異に基くものではなくて PC も内腔側に達するが Pc-Nase のために破壊されることがわかつた。

9. 虫垂組織をシャーレに容れて 37°C. に放置すると、琥珀色透明の濾液を生じ、この濾液中に抗生物質が証明された。その濃度は、血清、組織液、腹腔内浸出液何れにも一致しない。生体中でも一旦虫垂組織に移行した抗生物質は虫垂内腔に排出されるとともに腹腔内に相当量排出されるものである。

10. 虫垂内起炎菌を分類すると、先人の研究の如く、89.8% 迄は大腸菌族で、その他に球菌類、或は大腸菌族と球菌類が証明された。その中 11 株の大腸菌について発育阻止最少濃度を求めると、Pc は 4~60u/cc であり、この濃度は 30 万単位 1 回の筋注では達しえない値である。SM は 0.31~6.5γ/cc であつた。

## 結 辞

Pc, SM を各々 30 万単位、0.5g 筋注して炎症虫垂組織を検べると速かに組織各層に証明され、時には血清値よりも高い濃度が得られる。虫垂組織に移行した抗生物質は虫垂内腔及び腹腔内に排出されて炎症拡

大防止に役立つものである。併しながら、虫垂炎がその大部分大腸菌族を起炎菌としている限り、Pcの30万単位1回の筋注では起炎大腸菌の最少発育阻止濃度にも達しえない。この点ではSMの方が合目的性を持つていえる。Pc, SMをどの位投与すればあらゆる起炎菌の発育を阻止出来るかの問題は今後の検索に俟たなければならないが、虫垂炎の原因が細菌だけでなく、極めて多岐にわたることを思えば、虫垂内細菌を制圧しえたら虫垂炎が治癒するとは云いえない。まして再発を考えられることにおいておやである。少くとも現在の段階では虫垂炎の外科における地位は不動といわなければならぬ。

稿を終るにあたり、恩師京都大学外科青柳教授ならびに終始一貫御指導下さつた和歌山日赤副院長内藤行雄博士に衷心より謝意を表する。本研究に対し懇篤な御教示と諸器材の貸与の便宜を与えられた大阪市立大学外科白羽弥右衛門教授と同教室員諸氏に深く感謝する。又研究作業に物心多大の援助を与えられた本院当局と職員にも深甚の謝意を表する。

### 主 要 文 献

- 1) 増田強三: Penicillin に対する大腸菌の態度. 抗菌物質研究, 3 (4); 102, 昭25.
- 2) 白羽弥右衛門, 源河朝明: 穿孔性腹膜炎に対する抗生物質併用の効果. J. Antibioticus, 4 (B); 30, 1952.
- 3) 清水準三, 白羽弥右衛門: 実験的腹膜炎に対する各種抗生物質の併用効果. J. Antibioticus, 4 (B); 58, 1952.
- 4) Struble, G. C. & J. G. Bellows: J. A. M. A. 125, 685, 1944.
- 5) 熊谷元人: ペニシリンの体内諸臓器に於ける分布に就いて. J. Antibioticus, 3 (3); 211, 1950.
- 6) 小嶋碩夫・小沢・大竹・鳥居: 抗生物質の吸収, 排泄及び体内分布に関する定量的研究(Pc血中濃度, 臓器内濃度, 発泡液内濃度及び尿中排泄速度. J. Antibioticus, 4; 131, 1951.
- 7) 齊藤達郎, 中山博之: ペニシリンの血中濃度と組織濃度との関係に就いて. J. Antibioticus, 4; 537, 1951.
- 8) 佐々木正五, 市橋保雄: 動物実験から見たPcの作用機序. J. Antibioticus 3 (6); 380, 1950.
- 9) 高橋節太: Pcの病変部の透過性と陳旧性炎の治療に就いて, 殊に骨関節結核の混合感染に就いて. J. Antibioticus 3 (8); 549, 1950.
- 10) 佐藤英夫他: Pc及びSMの病巣部への透過滲透に就いて. J. Antibioticus 3 (14); 928, 1950.
- 11) 吉友睦彦: 炎症巣のPcに関する研究. 抗菌物質研究, 6 (2); 117, 昭28.
- 12) 茂木蔵之助: 急性虫様突起炎 (宿題報告), 日外, 38; 889, 昭12.
- 13) 木本誠二: 虫様突起炎の病理学的並に細菌学的研究. 日外, 59; 735, 昭13.
- 14) 張 起呂: 急性虫様突起炎並に虫様突起炎性腹膜炎の細菌学的研究, 日外, 33; 日程, 58, 12.
- 15) 佐藤次文: 虫様突起炎に於ける溶血性腸球菌に就て, 日外, 38; 日程, 59, 昭12.
- 16) 山室利夫, 中村重男, 迎見正, 今泉正雄: 虫様突起炎の細菌学的研究, 特に嫌気性菌と本疾患との因果関係に就いて, 日外, 38; 日程, 60, 昭12.
- 17) 赤倉一郎: 虫垂炎の細菌学的研究知見補遺. 日外, 44 (9); 863, 昭18.
- 18) 白羽弥右衛門: ペニシリンの局所応用に関する基礎的吟味, 抗菌物質研究, 2, (2); 47, 昭23.
- 19) 石山功: 末梢リンパ中のペニシリンに関する研究. 抗菌物質研究, 4 (1-2); 1, 昭26.
- 20) 吉友睦彦: ペニシリンの組織移行に関する検討. 抗菌物質研究, 3 (4); 132, 昭25.
- 21) 鳥居・川上, 小嶋: 溶血性連鎖状球菌によるペニシリンの微量定量法に就いて. J. Penicillin, 1 (2); 100, 1947.
- 22) 鳥居, 川上, 小嶋: 重層法 (一次元拡散法) によるペニシリンの定量法に就いて. J. Penicillin, 1 (5); 281, 1947.
- 23) 川上保雄: 重層法による抗生物質の最少有効量の測定に就て. J. Penicillin, 1 (4); 232, 1947.
- 24) 川上保雄: Methylenblueを標示薬とする重層法に就いて. J. Penicillin, 1 (7); 445, 1947.
- 25) 小嶋, 大竹: ペニシリンの尿中排泄量から血中濃度を推定する方法. J. Antibioticus, 4; 524, 1951.
- 26) 梅沢浜夫・鈴木, 竹内: ペニシリン検定に就き (中央検定部報告). J. Antibioticus, 1 (4); 248, 1947.
- 27) 宮村定男, 金沢裕: カップ法による体液中抗生物質の濃度測定について. 臨床 4 (7); 678, 1951.
- 28) 金井泉, 杉田保: 臨床検査法提要, 11版.
- 29) Wolinsky, E. & W. Steenken: Streptomycin and Penicillin resistant staphylococci. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 62 (2); 162, 1946.
- 30) Rudert, F. J., B. A. Enner & M. J. Foter: The assay of antibiotic mixtures. J. Bact., 53 (1); 57, 1947.
- 31) 玉川鉄雄, 川上保雄: 枯草菌によるペニシリン及びストレプトマイシンの検定に就いて. J. Antibiotics, 2 (11); 774, 1949.
- 32) 浦屋淳: Penicillin 及び Streptomycin 共存試料に於ける分別定量に関する研究. J. Antibioticus, 5 (12); 652, 1952.
- 33) 白羽, 吉友, 酒井: 外科臨床から見た炎症巣の抗生物質. 診療, 6 (1); 23, 6 (2); 27, 昭28.
- 34) 白羽弥右衛門: 腹部外科に於ける抗生物質の応用. 日本臨床, 9 (2); 1, 昭26.
- 35) 黄煥堂: 病巣内ペニシリン移行濃度を左右する因子の病理組織学的検討. Chemotherapy, 2 (1); 32, 1954.